

La tularémie du Chien en France

Maladie naturelle et expérimentale

par G. GIRARD

La question de l'intervention du chien comme facteur épidémiologique dans la tularémie, son rôle éventuel dans la conservation du virus et la contamination de l'homme et des animaux, s'est posée en France lors des manifestations endémo-épidémiques de ces dernières années.

La sensibilité naturelle du chien à la tularémie, d'abord niée ou discutée, a été démontrée aux Etats-Unis, en particulier par Ex et DANIELS (1) et surtout par JOHNSON (2). C'est en procédant à la préparation du vaccin contre la maladie de Carré que ce dernier auteur mit en évidence, contre toute attente, l'agent de la tularémie dans la rate de jeunes chiens utilisée pour cette préparation. L'expérimentation lui prouva ensuite que l'inoculation de cerveau de souris tularémique provoquait par les voies dermique, sous-cutanée, cérébrale chez les jeunes chiens une maladie fébrile avec adénopathies et parfois complications pulmonaires mortelles. *Past. tularensis* était isolée des ganglions, des poumons, des sécrétions nasales de ces animaux. L'ingestion de matériel infecté déterminait également des troubles généraux, mais moins sévères. Dans tous les cas, des agglutinines spécifiques étaient présentes dans le sérum dès le 10^e jour et persistaient environ 3 mois. Leur taux variait de 1/80 à 1/640.

A la lecture du mémoire de JOHNSTON, trois choses retiennent notre attention :

- a) *Past. tularensis* n'a jamais été isolée du sang d'un chien infecté.
- b) Un chien neuf, mis au contact d'un chien infecté, reste indemne.
- c) Aucune allusion n'est faite à une contamination de l'homme par un chien. Il n'existe pas d'observation probante à cet égard.

Jusqu'à quel point les constatations faites en France s'accordent-elles avec celles des auteurs américains ?

I — Infection tularémique naturelle

Entre 1947 et 1949, à l'occasion de cas de tularémie contractée par des propriétaires de chiens de chasse, mais sans que cet animal fût responsable de l'infection humaine, nous avons mis en évidence des agglutinines spécifiques aux taux de 1/1 000, 1/100, 1/200 dans le sérum de trois chiens. Ceux-ci avaient consommé crue la tripaille des lièvres auxquels était imputable la contamination de leurs maîtres. Deux parmi ces chiens ne manifestèrent jamais le moindre symptôme morbide. Pour le troisième, le sérum nous fut adressé par le directeur des Services vétérinaires de la Nièvre le 16 décembre 1947 avec les renseignements suivants : animal en bon état, appétit conservé, absence d'adénopathies externes. L'ingestion de viande de lièvre infecté remontait au 3 novembre 1947. La séro-agglutination pratiquée 43 jours plus tard était positive à 1/200. Mais de son côté, le Professeur J. VERGE est informé que ce chien « tularémique » a vu son état s'altérer : tristesse, abattement, refus de se déplacer, déjections sanguinolentes pendant 48 heures. Un second séro-diagnostic pratiqué le 22 janvier 1948 n'est plus positif qu'au taux de 1/100. Nous ignorons ce qu'est devenu l'animal, mais le fléchissement du niveau des anticorps agglutinants ne plaide guère en faveur d'une tularémie évolutive; un doute subsiste donc sur une corrélation entre cette affection et les symptômes qui ont été présentés par ce chien à une époque non précisée.

L'observation suivante a retenu tout spécialement notre attention. Une fillette de 11 ans, vivant dans une maison forestière avec son père dans la Nièvre, aurait été contaminée par son chien vers le 5 janvier 1950. L'animal, un bleu d'Auvergne, chien à la fois de garde et de chasse, pèse une vingtaine de kilos. Le sérum de la petite malade nous parvient au 19^e jour après l'atteinte fébrile; il agglutine *P. tularensis* à 1/10 000. Une enquête conduite par le médecin traitant (docteur C. BERTON) et le directeur du Laboratoire départemental (docteur VAILL), semble bien mettre en cause le chien comme agent contaminateur. On a d'abord parlé de morsure, mais l'enfant qui est assez déficiente mentalement ne donne pas de précisions à ce sujet et comme il n'y a jamais eu trace de cette morsure, on ne retient plus que des lèchements, d'autant que cette tularémie affecte une forme ganglionnaire sous-maxillaire et cervicale. Une légère excoriation à la face a pu constituer la porte d'entrée du virus. Le sérum du chien prélevé le 16 février 1950 est positif à 1/2 000. Sur

cette constatation, l'animal nous est conduit à l'Institut Pasteur le 13 mars par le docteur VAHL lui-même que nous remercions vivement de son précieux concours. Le chien est en parfait état; il porte de nombreuses tiques (*Dermacentor* sp et *Ixodes ricinus*) dont nous faisons plusieurs lots qui sont broyés et inoculés à 6 souris qui restent indemnes. Nous échouons à mettre en évidence l'agent de la tularémie dans la bave du chien recueillie après injection de pilocarpine, aucune des souris qui ont reçu cette bave en injection sous-cutanée ne fait de tularémie. Le chien que son propriétaire nous a abandonné est sacrifié le 30 mars et l'autopsie pratiquée par notre collègue A. VALLÉE ne révèle aucune lésion des organes ni aucune hypertrophie ganglionnaire. Des ensemencements sur milieu électif de Francis de prélèvements faits sur les parotides, les ganglions sublinguaux, la rate, la moelle tibiale restent stériles et 12 souris inoculées avec ce matériel sont toujours vivantes après 20 jours. Sacrifiées après ce délai, elles ne présentent rien d'anormal. Si ce chien chez lequel nous n'avons relevé qu'une tularémie « sérologique » est réellement à l'origine de la maladie de l'enfant, nous inclinons à penser que c'est par simple transport mécanique de virus récemment absorbé et souillant le museau et la muqueuse buccale que la contamination s'est effectuée, au même titre que la contamination provoquée dans une autre circonstance, et encore chez un enfant, par un chat qui dans l'heure précédente avait consommé un poumon de lièvre tularémique dont le dépouillement avait entraîné deux cas de tularémie dans la famille.

L'absence d'infection chez les tiques dont le chien était couvert démontre à l'évidence que ce chien, qui avait l'habitude de circuler librement dans les bois à une époque où la tularémie était fréquente dans la Nièvre, n'a pas fait de tularémie aiguë à un moment quelconque et qu'il n'était pas contagieux directement ou indirectement quand il nous fut amené. Notons qu'il ne présentait à aucun moment de signes de maladie.

La régression brusque (mais non sa disparition) de la tularémie en France depuis 1951 a mis fin à nos recherches sur la maladie naturelle du chien qui affecte chez nous une forme inapparente, révélée seulement par le séro-diagnostic.

Nos observations s'accordent avec celles de CHEVÉ et GAUTHIER qui ont décelé des taux significatifs d'agglutinines spécifiques chez 4 chiens infectés naturellement par l'ingestion de viscères de lièvres tularémiques, et qui n'ont pu mettre en évidence l'agent étiologique dans la salive de ces chiens 8 et 12 jours après la contamination (3).

Soulignons enfin que le sérum de 19 chiens normaux chez lesquels il n'y avait pas de raison de soupçonner l'éventualité d'une infection tularémique ne contenait pas trace d'agglutinine. Sur un plan de recherches plus vaste, la question des agglutinines hétérologues dans le sérum de chiens atteints de brucellose se poserait, le cas échéant, comme il se pose chez l'Homme (3). Ce problème est resté en dehors de nos préoccupations; dans les conditions où nous étions placé, il ne pouvait y avoir de doute quant à la spécificité du séro-diagnostic.

II — Infection tularémique expérimentale

Celle-ci a été réalisée sur 3 chiens, deux fois par la voie digestive, une fois par inoculation sous-cutanée. Un séro-diagnostic effectué au préalable était négatif.

1° Un ratier, fox à poils ras de 7 kg est nourri les 21, 22 et 23 avril 1950 avec les viscères d'un lièvre mort de tularémie aiguë naturelle. Le 28, soit 5 jours après le dernier repas infectant, on procède à un prélèvement de salive et de mucus buccopharyngé au moyen d'un tampon de coton qui est exprimé dans quelques millilitres d'eau salée physiologique; 4 souris qui reçoivent ce matériel sous la peau restent indemnes. Le 5 mai, soit 14 jours après le début de l'expérience, on renouvelle ces opérations sans plus de succès. Le 12 mai, le séro-diagnostic est positif à 1/1 000. Le 13, injection de pilocarpine qui permet de recueillir une quantité notable de bave. L'injection à des souris reste encore négative. Le chien est sacrifié le 23 mai. L'autopsie ne révèle aucune lésion apparente. Des prélèvements de moelle osseuse, de rate, de glande sous-maxillaire sont effectués et, après broyage et mise en suspension dans l'eau salée, injectés par voie péritonéale à des souris, 3 pour chaque prélèvement. Toutes restent indemnes. Ce chien, infecté par voie digestive, a fait une tularémie « sérologique », comme dans l'infection naturelle. A aucun moment, à compter du 3^e jour qui a suivi l'épreuve infectante, il n'a été possible de mettre en évidence l'agent de la maladie dans la bave de l'animal. *Past. tularensis* n'a pas davantage été isolée de ses organes après l'autopsie pratiquée le 32^e jour.

2° Un chien loup, bâtard de berger allemand, ingère une partie des viscères de trois cobayes morts de tularémie aiguë expérimentale le 11 juillet 1950. Le lendemain, on passe un tampon humide dans la bouche et les narines de l'animal, on

l'exprime et on inocule 2 souris qui meurent d'infection étrangère. Le même soir, second repas infectant, et 24 heures plus tard nouveau lavage de la bouche et du nez et inoculation à 2 souris. Renouvellement de l'opération le 17 juillet. Aucune des souris ne succombe à la tularémie; des passages sur peau rasée avec la rate de celles qui sont mortes d'infections non identifiées n'ont provoqué aucune infection tularémique chez des souris neuves. Le 22 juillet, le chien vomit une bave teintée de bile qui est injectée à deux souris qui meurent tardivement, mais dont le passage de la rate à 2 autres souris reste sans résultat. Le 25 juillet, soit 14 jours après le début de l'expérience, le séro-diagnostic était positif à 1/1 000.

Ce chien n'a pas présenté de troubles morbides. Le 8 septembre, il a fait des crises convulsives et a succombé à une atteinte de maladie de Carré. L'autopsie jugée inutile n'a pas été pratiquée.

3° Une chienne Loulou de 6 mois environ reçoit le 21 octobre 1950 sous la peau de la cuisse droite, 0,3 ml d'une suspension de culture de *Past. tularensis* (souche Lavergne, d'origine humaine) contenant plusieurs milliards de germes au millilitre. L'animal, le lendemain, est très abattu, sa température est de 42°8 et, devant l'apparente gravité de son état, on lui administre 0,10 g de streptomycine. Mais le traitement se limite à cette dose unique d'antibiotique car 24 heures plus tard, tout semble rentré dans l'ordre et l'état demeurera excellent dans la suite. Le 23, soit 48 heures après cette sévère épreuve, on fait une hémoculture qui sera négative. Deux puces capturées dans le pelage de l'animal sont broyées et une souris supporte sans dommage l'injection intrapéritonéale de ce broyat. Un prélèvement de salive ce même jour est injecté à deux souris qui meurent après 9 jours de tularémie confirmée par hémoculture et passage de la rate à deux souris neuves qui succombent à leur tour en 2 et 3 jours. Mais l'opération renouvelée le 17^e jour, et plus tard, lors des nouvelles inoculations virulentes qui seront mentionnées plus loin, restera sans résultat. Cette mise en évidence de *Past. tularensis* dans la salive après une inoculation sous-cutanée et en l'absence de symptômes digestifs ou pulmonaires s'accorde avec les constatations faites chez l'Homme par C.-L. LARSON (4)

Des séro-agglutinations ont été pratiquées après 14, 36 et 68 jours et se sont montrées positives aux taux respectifs de 1/10 000, 1/10 000 et 1/1 000. L'animal n'a présenté qu'une tuméfaction locale passagère au siège de l'inoculation sans

aucune répercussion ganglionnaire externe, même dans le territoire satellite.

Cette chienne, très bonne ratière, a été gardée pendant 3 ans dans le service; elle ne fut jamais isolée et le personnel qui s'était attaché à elle, notamment l'employé chargé dans le sous-sol des soins aux animaux et qui fut constamment à son contact, ne subit de sa part aucune contamination.

Le 30 décembre 1950, seconde épreuve virulente analogue à la première, mais avec une souche de lièvre. Légère tuméfaction locale sans réaction générale marquée. Trois prélèvements de salive les 3, 5 et 9^e jours sont injectés à des souris sans résultat. Séro-agglutinations après 17, 52 et 90 jours positives à $1/5\ 000$, $1/1\ 000$ et $1/200$.

Le 3 avril 1951, troisième épreuve plus sévère encore que les deux autres : 5 milliards de germes environ inoculés à la cuisse gauche d'une souche de lièvre récemment isolée. L'animal réagit par de la fièvre, de l'inappétence, refuse de se déplacer; tuméfaction locale sans répercussion ganglionnaire. Amélioration après 48 heures, rétablissement complet le 8^e jour. Prélèvement de salive à cette date sans plus de succès que précédemment pour y caractériser la pasteurelle spécifique. Séro-agglutinations après 18, 48 et 180 jours positives à $1/5\ 000$, $1/1\ 000$, $1/750$.

Le 22 octobre 1951, quatrième et dernière épreuve; 10 milliards de germes inoculés à la cuisse droite d'une souche de lièvre très virulente. Mêmes réactions que ci-dessus, mais la tuméfaction s'abcède et suppure pendant quelques jours; l'animal se lèche au niveau de la lésion. La salive prélevée après 2 et 4 jours est encore injectée à des souris sans résultat. Séro-agglutinations après 18, 80 et 210 jours positives à $1/2\ 000$, $1/500$ et $1/200$. Le 14 septembre 1953, soit 35 mois plus tard, le taux sera tombé à $1/75$. La chienne devait succomber quelques semaines plus tard à une intoxication accidentelle confirmée par l'autopsie qui ne révélait pas la moindre lésion imputable à une tularémie chronique.

Contrairement à ce que l'on connaît chez l'Homme, ces chiens n'ont pas manifesté de réaction allergique après injection de tularine.

Discussion

Ces quelques expériences sont évidemment insuffisantes pour résoudre le problème de la réceptivité du chien à l'infection tularémique en France et en tirer des conclusions qui, par leur confrontation, s'opposeraient à celles des auteurs américains.

Notre objectif a été de situer le Chien dans le complexe épidémiologique naturel de la tularémie et de voir si l'expérimentation confirmerait ce que les constatations faites sur le terrain nous ont déjà enseigné. Nous savons, grâce au séro-diagnostic, que des chiens exposés aux risques d'une contamination par les voies digestives ou par piqûres d'arthropodes (et ce fut le cas des chiens de chasse et de ferme qui, au cours des épizooties meurtrières de 1947 à 1951, ont dû être nombreux) n'ont provoqué aucun cas de contamination humaine. C'est là une donnée capitale. La seule observation qui retient, sur ce point, l'attention est celle de l'enfant rapportée dans ce travail. L'hypothèse invoquée à son sujet est plausible, mais ne s'accorde qu'avec un processus de transmission mécanique dans laquelle le chien ne joue pas d'autre rôle que celui tenu par un objet souillé de virus. Nous avons vu que malgré l'ingestion de viande riche en germes de haute virulence, *Past. tularensis* disparaît très rapidement de la bouche du chien puisque après 3 jours on ne peut l'identifier dans la salive et le mucus bucco-pharyngé.

Quelle que soit la voie d'introduction du virus dans l'organisme du chien, l'absence de septicémie et même de simple bactériémie s'oppose à l'infection des ectoparasites qu'il héberge et, à ce titre, le chien ne peut être considéré comme un réservoir de virus.

Une certaine analogie entre la tularémie du chien et celle de l'homme apparaît dans l'extériorisation du virus par la salive au cours de l'infection réalisée par la voie cutanée, en l'absence de complications broncho-pulmonaires. Nous avons saisi une fois le processus chez notre chienne loulou. Or, malgré cette élimination du virus par la salive démontrée à plusieurs reprises incontestablement par LARSON (4) chez l'Homme, ce dernier n'est jamais contagieux pour son entourage. On peut dire de même du chien. Ce *paradoxe épidémiologique* (GIRARD) dans une maladie si facilement contractée par l'homme en d'autres circonstances, dans la nature ou au laboratoire, ne trouve d'explication que dans l'éventualité d'une atténuation de la virulence de l'agent étiologique par son passage chez un hôte relativement résistant et qui ne fait pas de septicémie. Cette hypothèse semble bien se confirmer par les recherches que nous avons entreprises dans cette voie et qui feront l'objet d'une prochaine publication.

En *résumé* et pour *conclure*, nous dirons que le chien ne joue, en France, pratiquement aucun rôle dans l'épidémiologie de la tularémie. La maladie naturelle affecte chez lui l'allure d'une infection inapparente révélée seulement par la présence d'agglu-

tinines sériques. Une dose massive de culture très virulente inoculée sous la peau provoque une réaction locale et générale qui manque lorsque l'infection a lieu par ingestion de viande tularémique, ce processus devant être le plus courant dans la nature au cours des épizooties dont sont victimes les léporidés. Hormis le cas où un chien vient d'ingérer du matériel infecté et peut dans les heures qui suivent, par une morsure ou un lèchement, transporter mécaniquement le virus sous cette forme et contaminer un homme ou un autre animal, il n'est pas plus que l'homme une source de contagion ni un réservoir de virus, même s'il vient à extérioriser ce virus au cours d'une maladie apparente ou inapparente.

Nous exprimons, en terminant, nos sincères remerciements au professeur J. VERGE à qui nous devons les références des travaux américains, aux professeurs P. GORET et R. SOHIER qui nous ont envoyé des sérums de chiens normaux et à notre collègue A. VALLÉE ainsi qu'à son collaborateur A. LE PRIOL qui ont procédé aux autopsies et aux prélèvements de sang de nos chiens d'expérience.

(Institut Pasteur, Laboratoire de la Peste.)

BIBLIOGRAPHIE

1. EY (L.-F.) et DANIELS (R.-E.). — *Amer. J. Med. Ass.*, 1941, **117**,. 2071-2.
2. JOHNSON (H.-A.). — *Labor. J. Clin. Med.*, 1944, **29**, 906-15.
3. CHEVE (J.) et GAUTHIER (J.-L.). — *Bull. Acad. Vét.*, 1931, **24**, 273-278.
4. GIRARD (G.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1930, **79**, 359-66.
5. LARSON (C.-L.). — *Publ. Hlth. Rep.* — Washington, 1945, **60**, 1049-53.

Discussion

M. FORGEOT. — Les épizooties de tularémie en France se sont considérablement atténuées; les statistiques officielles du ministère de l'Agriculture en signalent un seul cas en 1954. Je voudrais profiter de la présence du docteur GIRARD, spécialiste en France de la tularémie humaine, pour lui demander s'il n'a pas eu l'occasion de constater de nouveaux cas récemment.

M. GIRARD. — La tularémie a subi une forte régression sur notre territoire depuis 4 ans pour des raisons naturelles, car nous ne possédons pas de prophylaxie opérante à l'égard des réservoirs sauvages de virus; il y a toujours de nombreux lièvres en France qui pourraient alimenter des épizooties. Mais la tularémie n'a pas disparu pour autant et j'ai tout lieu de croire qu'elle est fortement implantée chez nous. Je viens d'en confirmer

un cas provoqué par le dépouillement d'un lièvre acheté sur un marché urbain en Charente. La tularémie procède par vagues qui se sont manifestées à 3 reprises depuis 1928 et qui ont successivement envahi la Russie et les pays Scandinaves, l'Europe centrale et orientale, l'Europe occidentale enfin, et chaque nouvelle vague s'accompagne de réveils dans les anciens foyers. Voici quelques mois, le premier cas de tularémie humaine observé dans un département du Midi a été consécutif à une piqûre de tique. Or, on sait que le virus se pérennise chez les Arthropodes. Il faut donc être vigilant et s'attendre à un retour à plus ou moins longue échéance d'épizooties sur le fond actuel d'enzootie.

M. JACOTOT. — La tularémie a été rangée il y a quelques années parmi les maladies contagieuses visées par la loi sous la mention : la tularémie chez les Rongeurs. La question se pose actuellement de savoir s'il conviendrait de modifier ce libellé et de dire : la tularémie chez les Rongeurs et chez les Carnivores. Je désirerais vivement que M. GIRARD me dise s'il estime cette extension opportune ou s'il pense au contraire que la loi doit continuer à ignorer la tularémie des carnivores.

M. GIRARD. — La question est embarrassante car, à côté des formes aiguës de tularémie habituelles chez les Léporidés, il y a les infections inapparentes, chez le Chien notamment. Nous savons par ailleurs que des morsures de sanglier, de furet, de putois ont provoqué des cas de tularémie chez l'Homme; il en a été de même après le dépouillement de renards et d'écureuils. J'ai appris incidemment d'un chasseur contaminé par un renard que cet animal était mort de maladie aiguë que l'on peut supposer être la tularémie. Certains animaux comme le chien ou le chat ne jouent vraisemblablement que le rôle de vecteurs mécaniques. En tout état de cause, j'estime qu'il faudrait élargir le cadre actuel limité aux rongeurs (léporidés) en lui substituant une formule englobant tous les carnivores domestiques et sauvages comme le suggère M. JACOTOT.

M. LEBLOIS. — Vous avez parlé d'une agglutination à 1/10 000^e; cela ne vous paraît-il pas un peu anormal ?

M. GIRARD. — Ce taux est à la vérité très élevé, mais j'en connais d'autres analogues, et j'ai observé celui de 1/8.000 chez un de nos collègues qui avait fait pourtant une tularémie relativement bénigne. Il n'y a donc pas de relation directe entre la sévérité de la maladie et le taux des agglutinines; toutefois, nos constatations chez les Chiens ont révélé des taux supérieurs à la suite de l'inoculation massive de virus en comparaison de ceux que détermine la maladie naturelle ou expérimentale contractée par la voie digestive.

M. LEBLOIS. — Je veux seulement savoir si un sérum fortement agglutinant ne le serait pas également pour d'autres germes que l'agent de la tularémie, autrement dit s'il n'y a pas chez certains individus une prédisposition à produire, à l'égard des antigènes en général, de plus ou moins grandes quantités d'agglutinines ?

M. GIRARD. — On ne serait en mesure de répondre à la question que par une expérimentation qui s'avère pratiquement impossible, au moins chez l'Homme qu'il faudrait soumettre à de multiples injections d'antigènes variés. Nous savons néanmoins que chez des malades dont la tularémie ne fut

reconnue que tardivement par un séro-diagnostic hautement positif, des séro-réactions faites au préalable dans un but diagnostic vis-à-vis des salmonelles du groupe TAB étaient négatives. Quant aux coagglutinines brucelliques que l'on sait assez fréquentes dans la tularémie, il n'y a pas de rapport direct entre leur taux et celui des agglutinines homologues.

M. JACOTOT. — Pour répondre à la question de M. LEBLOIS, je crois qu'il y a une part d'individualité dans l'aptitude à produire des agglutinines, car j'ai constaté déjà dans un autre domaine que lorsque certains animaux étaient affectés de deux maladies, la brucellose et la vibriose, par exemple, certains, et toujours les mêmes, avaient un séro-agglutinant à un titre élevé pour la vibriose et la brucellose alors que les autres agglutinaient les antigènes des deux maladies à des taux faibles. Je pense donc qu'il y a une part d'individualité dans l'aptitude à produire des anticorps, et cette individualité peut se manifester vis-à-vis de divers antigènes.
